

ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN UN SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL TRAS MODIFICACIONES EN LA GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA

Study of Antimicrobial Use in a General Surgery Unit After Changes in the Hospital's Formulary

Cristina ÁLVAREZ

Farmacia B. Sánchez- Girón (Valladolid)

Mónica SÁEZ; Esperanza GUTIÉRREZ; Luis ORTEGA; Juan José ORTIZ DE URBINA

Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial Universitario de León. León. España. Complejo Asistencial Universitario de León. Servicio de Farmacia. Altos de Nava s/n, C.P: 24008, León. Teléf.: 987 237400 (Ext. 43212). Fax: 987 238828

Correo-e: jortiz@saludcastillayleon.es

RESUMEN: La utilización de antimicrobianos es especialmente alta en los servicios de cirugía general hospitalarios.

Con el objetivo de hacer un uso más racional de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la infección intraabdominal (IIA), se introdujo ertapenem en 2007 en la guía farmacoterapéutica del Complejo Asistencial Universitario de León para pacientes con IIA comunitaria grave o factores de riesgo de mala evolución, con el fin de preservar el uso de antibióticos de mayor espectro (carbapenemes, piperacilina/tazobactam) o como desescalada terapéutica.

Se analizó el consumo de antibióticos en el Servicio de cirugía (SCG) desde 2006-2011, mediante el empleo de dosis diaria definida por cien estancias (DDD/100E). Se analizaron los tratamientos con ertapenem de los pacientes ingresados en este servicio durante 2011.

El SCG presenta una alta tasa de utilización de antibióticos (consumo medio 64,97±3,98 DDD/100E). El grupo de penicilinas es el más consumido

(consumo medio $24,45 \pm 2,18$ DDD/100E). Destaca el incremento de uso de piperacilina/tazobactam, así como un importante descenso en la utilización de amiglicósidos e imidazoles, paralelo al aumento de uso de todos los carbapenemes desde que se introdujo ertapenem en la guía farmacoterapéutica.

En 2011, al menos en el 47,4% de los casos se usó ertapenem fuera de protocolo.

Palabras clave: Estudio utilización antimicrobianos; DDD/100E; ertapenem; cirugía.

ABSTRACT: The use of antimicrobials is high in general surgery units.

In order to optimize antimicrobials used in the treatment of intra-abdominal infection, ertapenem was included in 2007 in the formulary of the Complejo Asistencial Universitario de León. It was restricted for patients with high-severity community-acquired intra-abdominal infection or with risk factors for poor outcome, as a strategy to save antibiotics with greater spectrum (carbapenems, piperacillin/tazobactam) or as strategy of therapeutic de-escalation.

Antibiotic consumption in the surgery unit was analyzed from 2006 to 2011. Defined daily doses per 100 bed-days (DBD) were calculated. We also analyze the clinical histories of patients treated with ertapenem admitted to this unit during 2011.

The surgery unit has a high rate of use of antibiotics (average consumption 64.97 ± 3.98 DBD). The group of penicillins is the most consumed (average consumption 24.45 ± 2.18 DBD). It highlights the increased use of piperacillin/tazobactam and a significant decrease in the use of amiglycosides and imidazoles, parallel to the increase in the use of all carbapenems since ertapenem was introduced in the formulary.

In 2011, at least in 47,4% of cases ertapenem was used out off protocol.

Key words: Antimicrobial use study; DBD; Ertapenem; Surgical unit.

1. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento y desarrollo de los antimicrobianos supuso uno de los mayores avances en medicina. Ya desde entonces se comprobó cómo los microorganismos pierden con el tiempo su sensibilidad natural a estos agentes, debido principalmente a la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia (Clatworthy *et al.*, 2007; Lipstich y Samore, 2002). Cabe destacar la influencia

de la exposición a los antimicrobianos entre los factores relacionados con este fenómeno (Martínez-Martínez y Calvo, 2010).

El incremento de las resistencias bacterianas adquiridas es considerado actualmente uno de los principales problemas de Salud Pública, lo que ha motivado el diseño e implantación de estrategias dirigidas a paliar el problema, como es el desarrollo de políticas de uso racional de antimicrobianos (Boucher *et al.*, 2009; Gilbert *et al.*, 2010; IDSA, 2011).

Los antibióticos son utilizados por médicos en prácticamente todas las especialidades, pero en los servicios de Cirugía General y digestiva (SCGD) la tasa de utilización es especialmente alta.

La infección intraabdominal (IIA) ocupa un lugar destacado entre las razones para usar antibioterapia en los servicios de cirugía general. Se refiere al proceso infeccioso que afecta a la pared de las vísceras huecas o progresa más allá de sus límites, alcanzando el compartimento peritoneal. Los principales tipos de IIA son la peritonitis y los abscesos intraabdominales.

Los microorganismos predominantes en IIA de origen comunitario son los bacilos gramnegativos, principalmente *E.coli* (25–30%), seguido a distancia de *Klebsiella spp.* y *Pseudomonas aeruginosa* (3–6%). Los microorganismos anaerobios como *Bacteroides fragilis* ocupan el tercer lugar (8,6–14,3%). Los cocos grampositivos más relevantes son *Streptococcus spp.* (16%), *Staphylococcus spp.* (5,2%) y *Enterococcus spp.* (4,7%).

En la IIA nosocomial, *E. coli* sigue siendo el microorganismo más frecuente (22%) junto a *Enterobacter spp.* (12%). La frecuencia de *B. fragilis* (5,5%) es menor que en la IIA comunitaria y la presencia de *Enterococcus spp.* es más elevada (17%). La prevalencia de *P. aeruginosa* es ligeramente superior a la IIA comunitaria, y presenta un patrón de resistencias mayor (Guirao, 2010).

Con el objetivo de hacer un uso más racional de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la IIA, se introdujo ertapenem en la guía farmacoterapéutica del hospital. Ertapenem no tiene actividad frente a *P. aeruginosa*, por lo que es esperable que no induzca resistencias sobre este microorganismo.

Su uso se restringió a pacientes con IIA comunitaria grave o con factores de riesgo de mala evolución, como paso previo a la utilización de antibióticos de mayor espectro (carbapenemes, piperacilina/tazobactam) o como una estrategia de desescalada terapéutica.

La duración habitual del tratamiento de IIA es de 5-7 días, aunque puede variar.

2. OBJETIVOS

Analizar el perfil de utilización de antibióticos en un SCGD, e identificar desviaciones objeto de análisis, tras haber introducido ertapenem en la guía farmacoterapéutica del hospital.

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, realizado en el SCGD de un hospital de tercer nivel, durante un periodo de 6 años (2006-2011).

Por otro lado, se analizaron todos los tratamientos con ertapenem recibidos por pacientes ingresados en el SCGD durante el año 2011 y se comprobó si se adaptaban al protocolo de uso establecido.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. *Ámbito de estudio*

El estudio se lleva a cabo en el Complejo Asistencial Universitario de León. Se trata de un hospital general, público, de tercer nivel de 1021 camas. Concretamente, el estudio se realizó en el SCGD, que cuenta con 88 camas.

3.2. *Consumo de antimicrobianos*

Los datos de consumo de antimicrobianos (2006-2011) se han obtenido del Servicio de Farmacia.

Se incluyen los datos de consumo intrahospitalario, incluyendo antibacterianos, antimicóticos y antimicobacterianos. Se excluyeron antivirales y antiparasitarios.

El consumo se expresó en número de dosis diaria definida por cien estancias (DDD/100E) (Whocc, 2010; Kuster *et al.*, 2008).

3.3. *Análisis de utilización de ertapenem*

A partir del programa de dispensación en dosis unitaria se obtuvo un listado de todos los pacientes del SCGD que habían recibido al menos una dosis de ertapenem en 2011 (175 pacientes).

Se revisaron las historias clínicas y farmacoterapéuticas de aquellos que habían recibido únicamente una o dos dosis de ertapenem (86 pacientes), ante la sospecha de que estos no cumplían el protocolo de uso establecido. No se puede descartar que algún paciente con tratamientos más largos estuviera fuera del protocolo.

El tratamiento empírico recomendado en nuestro centro es el reflejado en la tabla 1.

ORIGEN	COMUNITARIA		NOSOCOMIAL	
TIPO	Leve-moderada	Grave	Post IQ	Recidivante-persistente (Peritonitis 3 ^{aria})
<u>SIN factores de riesgo</u> de mala evolución	Amoxicilina-clavulánico ó Metronidazol + ceftriaxona ó Metronidazol + tobramicina	Ertapenem	Piperacilina/tazobactam ± Fluconazol	Meropenem o imipenem + Linezolid o daptomicina o vancomicina + Fluconazol o candina
<u>CON factores de riesgo</u> de mala evolución	Ertapenem	Imipenem o meropenem ± Fluconazol o candina		

TABLA 1: Tratamiento empírico de IIA, tras incluir ertapenem en guía (2007).

Para evaluar la gravedad de la IIA comunitaria, se utilizó la puntuación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), el sistema de clasificación pronóstica APACHE y la concentración de lactato venoso⁹.

Entre los factores de riesgo de mala evolución se encuentran: riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE, *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*, o *Candida spp.*; Shock séptico; inmunodepresión, malnutrición, diabetes, insuficiencia renal crónica, EPOC, o cirrosis hepática; mayores de 65 años; y peritonitis fecaloidea o con control de foco difícil (Guirao, 2010).

4. RESULTADOS

4.1. Evolución del consumo de antimicrobianos en el SCGD entre 2006-2011

El consumo de antimicrobianos en el SCG desde 2006 a 2011 fue respectivamente de 62,15 DDD/100E, 61,19 DDD/100E, 67,88 DDD/100E, 60,84 DDD/100E, 69,57 DDD/100E, y 68,20 DDD/100E.

El SCGD presenta una alta tasa de utilización de antibióticos. El consumo medio total, en el periodo de tiempo analizado, fue de 64,97±3,98. DDD/100E.

Se observa un incremento progresivo en el consumo global de antibióticos desde 2006 a 2011. La disminución en el uso de antimicrobianos observada en 2009, puede deberse a que en esa época el hospital estuvo en obras y registró una menor actividad asistencial.

En la tabla 2, se observa la evolución del consumo de antimicrobianos (DDD/100E), por principio activo.

Respecto a los grupos terapéuticos más utilizados, penicilinas (sobre todo piperacilina/tazobactam y amoxicilina-clavulánico), imidazoles, aminoglucósidos (tobramicina fundamentalmente), quinolonas (ciprofloxacino mayoritariamente), cefalosporinas (a expensas de cefotaxima, cefazolina y cefoxitina), glucopéptidos y carbapenemes (imipenem y ertapenem básicamente) suponen los grupos de mayor consumo. Representan una media del $92,87\% \pm 2,38$ del total antimicrobianos consumidos en el SCGD.

En los años 2006 y 2007 los antibióticos más utilizados fueron, por este orden: amoxicilina-clavulánico, metronidazol, tobramicina, piperacilina-tazobactam y ciprofloxacino.

En 2007 se introdujo ertapenem en la guía farmacoterapéutica, registrando a final de año un consumo mínimo (0.42 DDDs/100E).

En 2008, se empiezan a percibir cambios en el perfil de utilización de antimicrobianos. Se observa un incremento en la utilización de todos los carbapenemes. Se incrementó el uso de imipenem un 10,75%, meropenem un 1030% y de ertapenem un 521,43% respecto a 2007. Se empieza a observar un descenso en la utilización de metronidazol y tobramicina.

En 2009 se observan cambios notables. Se observa un descenso importante en el uso de tobramicina y metronidazol. A la vez que se observa un marcado incremento en el uso de carbapenemes, a expensas fundamentalmente de ertapenem, que prácticamente dobla su consumo respecto al año anterior.

En los últimos años (2010 y 2011) cabe destacar el incremento en el consumo de piperacilina/tazobactam. Se mantiene la tendencia observada en 2009 respecto al resto de antimicrobianos.

En la figura 1, se muestra la evolución en el consumo de todos los fármacos con actividad antipseudomónica y ertapenem, desde que este último fue introducido en la guía farmacoterapéutica. Se observa una importante disminución en el consumo de tobramicina, un aumento importante en el uso de piperacilina/tazobactam (de 6,45 a 11,17 DDD/100E), así como un marcado incremento en la utilización de todos los carbapenemes. En 2006 los carbapenemes solo representaban el 3,35% del total de antibióticos utilizados, mientras que en 2011 representan el 11,21%.

TABLA 2. Evolución del consumo de antimicrobianos (DDD/100E), por principio activo.

Grupo Terapéutico	Principio Activo	2006	2007	2008	2009	2010	2011
J01AA02	Doxiciclina	0,01	0,28	0,18	0,00	0,00	0,00
J01AA12	Tigeciclina	0,00	0,00	0,00	0,30	0,33	0,21
J01CA01	Ampicilina	1,02	1,01	1,01	0,72	0,58	0,14
J01CA04	Amoxicilina	0,11	0,00	0,32	0,17	0,00	0,02
J01CE01	Bencilpenicilina	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,22
J01CF02	Cloxacilina	0,18	0,65	0,02	0,00	0,00	0,00
J01CR02	Amoxicilina+Clavulánico ácido	16,39	14,28	17,05	15,10	15,39	16,56
J01CR05	Piperacilina+Tazobactam	6,45	6,58	7,27	6,25	8,06	11,17
J01DB04	Cefazolina	0,56	1,58	0,97	1,13	1,24	1,19
J01DC01	Cefoxitina	0,15	0,45	0,26	1,15	1,87	1,62
J01DC02	Cefuroxima-axetilo	0,03	0,00	0,02	0,02	0,07	0,00
J01DC02	Cefuroxima	0,00	0,01	0,03	0,00	0,00	0,00
J01DC06	Cefonicida	0,08	0,08	0,07	0,26	0,14	0,10
J01DC12	Cefminox	0,00	0,51	0,20	0,14	0,03	0,00
J01DD01	Cefotaxima	1,80	1,80	3,55	1,99	1,89	2,00
J01DD02	Ceftazidima	0,15	0,06	0,16	0,26	0,11	0,45
J01DD04	Ceftriaxona	0,23	0,10	0,04	0,13	0,23	0,33
J01DD08	Cefixima	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J01DE01	Cefepima	0,97	0,58	0,17	0,26	0,76	0,53
J01DF01	Aztreonam	0,00	0,04	0,04	0,05	0,13	0,20
J01DH02	Meropenem	0,22	0,10	1,13	1,04	0,33	0,77
J01DH03	Ertapenem	0,00	0,42	2,61	4,56	5,20	3,36
J01DH51	Imipenem+Cilastatina	1,86	2,79	3,09	3,57	4,17	3,51
J01EC02	Sulfadiazina	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J01EE01	Sulfametoxazol/Trimetoprim	0,43	0,37	0,59	0,43	0,54	0,33
J01FA01	Eritromicina	0,82	0,39	0,46	0,28	1,26	0,79
J01FA09	Claritromicina	0,04	0,05	0,07	0,10	0,00	0,00
J01FA10	Azitromicina	0,00	0,00	0,04	0,04	0,03	0,03
J01FF01	Clindamicina	0,29	0,17	0,22	0,16	0,35	0,44

CRISTINA ÁLVAREZ, MÓNICA SÁEZ, ESPERANZA GUTIÉRREZ, LUIS ORTEGA Y JUAN JOSÉ ORTIZ DE URBINA
 ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN UN SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
 TRAS MODIFICACIONES EN LA GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA

J01GA01	Estreptomicina	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J01GB01	Tobramicina	9,36	6,99	6,61	3,44	2,50	2,64
J01GB03	Gentamicina	0,25	0,23	0,41	0,21	0,07	0,09
J01GB06	Amikacina	0,09	0,21	0,19	0,24	0,63	0,31
J01MA01	Ofloxacina	0,04	0,04	0,00	0,00	0,04	0,03
J01MA02	Ciprofloxacina	6,12	6,00	5,01	4,89	5,52	4,56
J01MA06	Norfloxacino	0,04	0,08	0,18	0,02	0,04	0,01
J01MA12	Levofloxacino	0,35	0,72	0,63	0,96	1,20	1,18
J01XA01	Vancomicina	0,89	1,11	1,60	1,20	1,55	1,85
J01XA02	Teicoplanina	1,83	1,52	1,84	1,68	2,19	1,37
J01XB01	Colistina	0,00	0,00	0,00	0,09	0,04	0,00
J01XD01	Metronidazol	10,22	9,87	9,12	7,26	8,02	8,51
J01XX01	Fosfomicina	0,03	0,03	0,03	0,14	0,00	0,01
J01XX08	Linezolid	0,03	0,23	0,98	0,79	1,32	1,08
J02AA01	Anfotericina deoxicolato	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J02AA01	Anfotericina complejo lipídico	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J02AA01	Anfotericina liposomal	0,03	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00
J02AC01	Fluconazol	0,79	1,16	1,26	1,54	3,11	2,31
J02AC02	Itraconazol	0,02	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00
J02AC03	Voriconazol	0,14	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00
J02AC04	Posaconazol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J02AX04	Caspofungina	0,06	0,52	0,27	0,14	0,36	0,12
J04AB02	Rifampicina	0,00	0,04	0,05	0,03	0,12	0,10
J04AC01	Isoniazida	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
J04AC91	Isoniazida+Piridoxina	0,00	0,00	0,00	0,03	0,04	0,05
J04AK01	Pirazinamida	0,00	0,00	0,07	0,00	0,04	0,02
J04AK02	Etambutol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02
J04AM02	Rifampicina+Isoniazida	0,01	0,09	0,06	0,02	0,00	0,00
J04AM05	Rifampicina+Isoniazida+Pirazinamida	0,06	0,03	0,00	0,04	0,00	0,00
J04BA02	Dapsona	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Consumo total en DDDs/100estancias		62,15	61,19	67,88	60,84	69,57	68,20

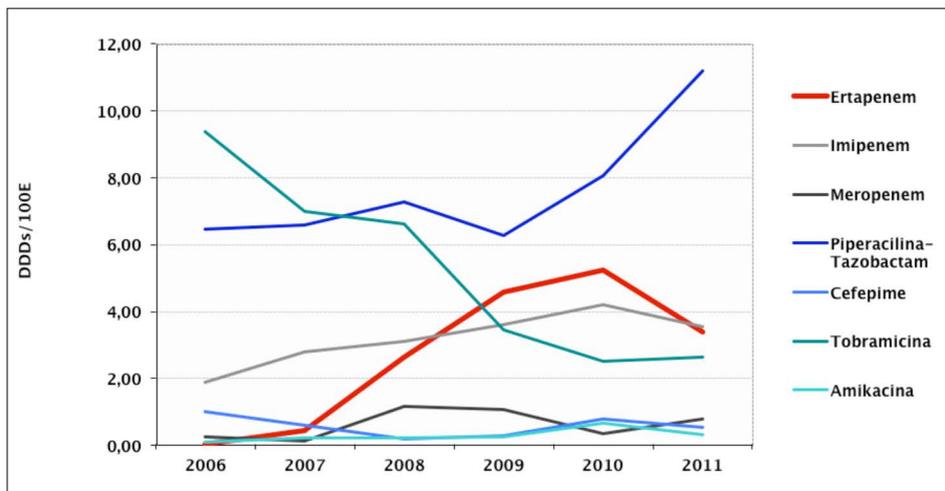


FIGURA 1: Evolución del consumo de fármacos antipseudomónicos y ertapenem en el SCGD.

En resumen, el grupo de penicilinas es el más consumido a lo largo de estos años (consumo medio=24,45±2,18 DDD/100E). Las quinolonas, las cefalosporinas y los glucopéptidos apenas han sufrido cambios en su perfil de utilización. Cabe destacar el incremento de uso de piperacilina/tazobactam en los últimos años, así como el importante descenso en la utilización de amiglucósidos e imidazoles, paralelo al aumento en el uso de todos los carbapenemes desde que se introdujo ertapenem en la guía del centro (año 2007).

4.2. Análisis de utilización de ertapenem en el SCGD durante el año 2011

Evaluando las historias clínicas de los pacientes que habían consumido únicamente una o dos dosis de ertapenem (86 pacientes), llegamos a la conclusión de que en el 96.5% de los casos (83 pacientes) se había utilizado en profilaxis quirúrgica.

Consideramos que un antibiótico se está usando en profilaxis quirúrgica cuando el paciente recibe una dosis única inmediatamente antes de la intervención quirúrgica (IQ), aunque puede prolongarse 24h más.

Extrapolando estos datos, al total de pacientes que recibieron ertapenem (N=175) en 2011 podemos asegurar que, al menos, en el 47.4% de los casos se usó ertapenem fuera de protocolo. No podemos descartar que algún tratamiento de más de 3 días de duración también estuviera fuera de protocolo.

No se revisaron el total de historias clínicas (N=175), ya que en muchas ocasiones no se reflejan en la misma los criterios de mala evolución/factores de riesgo de los pacientes. Por lo que la revisión de las historias de los pacientes con tratamientos de ≥ 3 días no nos permitiría asegurar si cumplían o no el protocolo.

Los diagnósticos más frecuentes entre pacientes que han recibido 1-2 dosis de ertapenem fueron: apendicitis (67%), otros (14%), colecistitis (8%), peritonitis (7%) y plastrón apendicular (4%).

La indicación de ertapenem fue mayoritariamente en profilaxis quirúrgica de apendicitis aguda.

5. DISCUSIÓN Y LIMITACIONES

Al introducir ertapenem en guía, bajo el protocolo de uso establecido, lo esperable era observar una disminución en el uso de piperacilina/tazobactam (P/T), imipenem y meropenem. El uso de amoxicilina-clavulánico y metronidazol + tobramicina o ceftriaxona debería haberse mantenido estable.

Es decir, al incluir un antibiótico de espectro «intermedio» que permitiría tratar a pacientes con IIA comunitaria con peores factores pronósticos, se debería observar una disminución en el consumo de antibióticos de mayor espectro (P/T, imipenem y meropenem), reservando el uso de estos para el tratamiento de IIA nosocomial.

Sin embargo, se observó que ertapenem había desplazado a metronidazol+tobramicina y no había conseguido contener el uso de P/T, meropenem o imipenem.

Puede haber varias causas por las que no se haya cumplido nuestra hipótesis. En nuestro estudio hacemos un análisis retrospectivo de seis años de duración. Durante este periodo, las características del SCGD, el tipo de pacientes, el tipo de patologías atendidas y los gérmenes implicados pueden haber variado. Podría haberse producido un incremento en la incidencia de IIA nosocomial que precisan tratamientos de mayor espectro, y un incremento en las tasas de infección por *P. aeruginosa*.

No podemos asegurar que este hecho no se haya producido en parte, en alguno de los años del estudio. Sin embargo, analizando las historias clínicas y farmacoterapéuticas de los pacientes que recibieron 1-2 dosis de ertapenem en 2011, observamos que en este año al menos en un 47,4% de los casos ertapenem se usó fuera de protocolo. Fundamentalmente, en profilaxis quirúrgica de apendicitis aguda.

La dosis diaria definida es, en el momento actual, la unidad de medida más empleada en los estudios de consumo antimicrobianos, ya que permite establecer comparaciones de forma más generalizada y estandarizada. Sin embargo, no está exenta de limitaciones, como es que una misma DDD puede expresar exposiciones

a los antibióticos muy diferentes en función del tipo de dosificación empleada y su duración.

6. CONCLUSIONES

El consumo global de antibióticos en SCGD se mantiene relativamente estable, con una ligera tendencia al alza. Lo más destacable es el acusado descenso en la utilización de tobramicina y metronidazol, paralelo al aumento en el uso de todos los carbapenemes y especialmente ertapenem desde que se introdujo en la guía del centro.

La introducción de ertapenem en guía no ha conseguido contener el uso de antibióticos de mayor espectro, sino que ha desplazado a otros antibióticos usados en profilaxis quirúrgica o en el tratamiento de infecciones comunitarias leves sin factores de riesgo, principalmente tobramicina + metronidazol.

El protocolo de uso de ertapenem no se cumplió en un alto porcentaje de pacientes, siendo mayoritariamente empleado en profilaxis quirúrgica de apendicitis aguda.

Los estudios de utilización de antibióticos son útiles para detectar desviaciones en el consumo de estos y así establecer las medidas correctoras oportunas. Los servicios en los que la tasa de utilización de antibióticos sea alta, como son los SCGD, deben ser unidades prioritarias para realizar este tipo de estudios.

El profesional responsable de los pacientes con IIA debe ser capaz de identificar la gravedad de la infección y, en función de los factores de riesgo del enfermo, elegir el mejor tratamiento posible, con objeto de retardar la aparición de resistencias y no comprometer el tratamiento de futuros pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1-12.
- Clatworthy AE, Pierson E, Hunget DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol.* 2007;3:541-8.
- Gilbert DN, Guidos RJ, Boucher HW et al. The 10 × '20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 2010;50:1081-1083.
- Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Cir Esp.* 2010; 87 (2): 63-81.
- Infectious Diseases Society of America (IDSA): Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clin Infect Dis.* 2011;52(Supplement 5):S397-S428.

- Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hinterman A, Deplazes C, Neuber L, et al. Quantitative Antibiotic Use in Hospitals: Comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection*. 2008;36(6):549-559.
- Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerging Infect Dis*. 2002;8:347-54.
- Martínez-Martínez L, Calvo J. Development of resistance to antibiotic drugs: causes, consequences, and importance to the public health system. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Supl. 4):4-9.
- WHO: Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2010. 13th ed. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2010.